

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Perimän vaikutus akuutin munuaisvaurion synnyssä

Vilander, Laura M.

2020

---

Vilander , L M 2020 , ' Perimän vaikutus akuutin munuaisvaurion synnyssä ' , Finnanest. ,  
Vuosikerta. 53 , Nro 3 , Sivut 231-233 . <  
[http://www.finnanest.fi/files/vilander\\_periman\\_vaikutus.pdf](http://www.finnanest.fi/files/vilander_periman_vaikutus.pdf) >

---

<http://hdl.handle.net/10138/317974>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

**Laura M. Vilander**  
LT, erikoistuva lääkäri  
HUS, ATeK  
laura.vilander@helsinki.fi



# Perimän vaikutus akuutin munuaisvaurion synnyssä

**Laura M. Vilander**

Helsingin yliopisto 13.12.2019

## Vastaväittäjä

Professori Jean-Daniel Chiche, Université Paris Descartes

## Väitöskirjatyön esitarkastajat

Dosentti Satu Mäkelä, Tampereen yliopisto

Dosentti Tarja Kunnas, Tampereen yliopisto

## Kustos

Professori Ville Pettilä, Helsingin yliopisto

► Akuutti munuaisvaurio (acute kidney injury, AKI) on oireyhtymä, jossa munuaisten toiminta äkillisesti heikkenee. AKI aiheuttaa merkittävän kuolleisuuden lisääntymisen kriittisesti sairailta tehohoitopotilailta. Oireyhtymän yksityiskohtaista syntymekanismia ei ole kuitenkaan selvitetty. Tunnetut riskitekijät, kuten ikä, diabetes ja munuaisten toimintaan vaikuttavat lääkkehoidot eivät täysin selitä yksilön riskiä sairastua AKIin. Tästä syystä yksilölliset muutokset ihmisen perimässä tarjoavat houkuttelevan lähestymismallin tutkittaessa AKIin ennustetekijöitä.

## Tavoitteet

Hypoteesimme on, että perimän monimuotoisuus selittää osaltaan aikuisen kriittisesti sairaan potilaan riskiä kehittää AKI ja taudin mahdollista etenemistä vaikeaan tautimuotoon. Jos riskin lisäystä selittävät perimän muunnelmät voidaan tunnistaa, on mahdollista, että AKIin syntymekanismin ymmärrys lisääntyy. Tällöin potilaille voidaan tulevaisuudessa tarjota parempaa ja yksilöllisempää hoitoa liittyen täsmällisempään riskin arviointiin.

Tämän väitöstutkimuksen tavoite oli selvittää AKIin perinnöllistä alttiutta suomalaisilla tehohoitopotilailla. Täsmällisemmin, tavoitteena oli 1) systemaattisesti arvioida AKIin geneettiseen alttiuteen liittyvää julkaistua kirjallisuutta, sekä 2) pyrkiä toistamaan aiemmin löydettyjä havaintoja omassa kriittisesti sairaiden potilaiden aineistossa.

Nämä muunnelmät ovat sijainneet apoptoosiin, rauta-aineenvaihduntaan ja tulehdusreaktioon liittyvissä geeneissä.

## Aineisto ja menetelmät

Ensimmäinen osatyö oli systemaattinen kirjallisuuskatsaus liittyen perinnölliseen alttiuteen saada AKI tai tähän liittyvä päätapahtuma.

>>

## Väitöskirja

Genetic predisposition to acute kidney injury in critically ill adults. Helsingin yliopisto, 2019.

## Osatyöt

- I Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury – a systematic review. BMC Nephrol. 2015;16:197.
- II Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. Crit Care. 2017;21:47.
- III Vilander LM, Vaara ST, Donner KM, Lakkisto P, Kaunisto MA, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Heme Oxygenase-1 Repeat Polymorphism In Septic Acute Kidney Injury. PLoS One. 2019; 14(5): e0217291.
- IV Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Common inflammation-related candidate gene variants and acute kidney injury in 2647 critically ill Finnish patients. J Clin Med. 2019;8(3):342.



Väitöspäivänä (vasemmalta) kustos ohjaaja professori Ville Pettilä, ohjaaja dosentti Mari Kaunisto, väittelijä Laura M. Vilander ja vastaväittäjä professori Jean-Daniel Chiche. Kuva Hertta Kahrama, 2019.

Osatoissa II–IV tarkasteltiin potilaita osana prospektiivista, havainnoivaa FINNAKI-tutkimusta. Aineistonkeruu tapahtui 17:lla suomalaisella teho-osastolla vuosina 2011–2012. Tutkimukseen hyväksyttiin päivitykselliset tehohoitajaksot, mutta myös suunnitellun kirurgisen intervention jälkeinen tehohoito, kun oletettu hoidon kesto oli yli 24 tuntia. Geneettiseen osatyöhön antoivat suostumuksensa 2968 potilasta.

Toisessa osatyössä tutkimme, liittyvätkö perimän muunnelmien apoptoosiin liittyvissä geeneissä *BCL2*, *SERPINA4*, *SERPINA5* ja *SIK3* vaikean AKIn kehittymiseen septisessä sokissa

olevilla potilailla ( $n = 478$ ). Pyrimme toistamaan aikaisemman löydöksen, joka ilmeni ensimmäisen kerran Fran-

### Muunnelmien apoptoosiin liittyvissä geeneissä suojasivat vaikean AKIn kehitymiseltä.

kin ja kumppanien genominlaajuudessa assosiaatiotutkimuksessa. Heidän työssään, niin ikään septisessä sokissa

olevilla potilailla, osoitettiin kyseisten muunnelmien olevan suojaavia suhteessa AKIn. Kolmannessa osatyössä tutkimme, liittyykö *HMOX1*-geenin intronialueen toistojaksojen määrä vaikean AKIn kehittymiseen septisillä potilailla ( $n = 653$ ). Leaf ja kumppanit ovat edeltävästi ehdottaneet, että pitkä toistojakso liittyy AKIn kehittymiseen sydänleikatuilla potilailla. Neljännessä osatyössä tutkimme, liittyvätkö 27 kandidaattipolymorfismia AKIn kehittymiseen. Nämä perimän muunnelmien sijaitsevat lähellä geenejä, jotka on aiemmin yhdistetty AKIn kehittymiseen pääosin inflammatorisella mekanismilla.

## Tulokset

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa löysimme 28 aikavälillä 2000–3/2015 julkaistua tutkimusta, jotka raportoivat perinnöllisestä alttiudesta sairastua AKlin ja/tai perimän vaikutuksesta AKlin vaikeusasteeseen. Suurin osa julkaistuista perimän muunnelmista sijaitsivat tulehdusreaktioon ja verisuoniston aktiivisuuteen liittyvissä geeneissä. Käytimme päivittämäämme aikaisemmin julkaistua pisteytysmenetelmää kuvaamaan tutkimusten laatua. Tutkimukset olivat laadultaan keskinkertaisia, keskenään erilaisia käsitteiden ja päätetapahtumien määrittelyssä. Tutkimustulosten toistaminen oli harvinaista ja tuotti moniselitteisiä tuloksia. Lisäksi tutkimukset olivat osoitusvoimaltaan heikkoja. Emme pystyneet tekemään tutkimusten löydöksistä meta-analyysia, sillä tutkimukset olivat varsin heterogeenisiä.

Osatyössä II toistimme onnistuneesti aiemman löydöksen: septisessä sokissa olevilla potilailla muunnellut apoptoosiin, eli ohjelmoituun solukuolemaan, liittyvissä geeneissä *SERPINA4* ja *SERPINA5* suojasivat vaikean AKlin kehittymiseltä. Kyseiset geenit liittyvät kallistatiiniin ja aktivoituneen proteiini C:n ilmenemiseen;

nämä proteiinit taas on yhdistetty myös tulehdusreaktioon ja elinvaurion kehittymiseen. Kolmannessa osatyössä esitimme, että septisillä potilailla raudan aineenvaihduntaan liittyvän *HMOX1*-geenin toistojaksojen muunnelma altistaa vaikealle

## Geneettiset altisteet vaikuttavat vaihtelevan AKlin ilmiänsuon mukaan.

AKlille, kun toistojaksoja on vain vähän. Tämä löydös on päinvastainen Leafin ja kumppaneiden esittämään löydökseen nähden, joskin heidän tutkimusjoukkonsa olivat sydänleikattut potilaat. Osatyössä IV totesimme, että useat tulehdukseen liittyvien geenien muunnellut eivät meidän laajassa aineistossamme liity AKlin riskiin, vaikka aiemmat tutkimukset näin esittävät. Assosiaatioita pyrittiin tuloksetta löytämään niin koko potilasjoukossa kuin erikseen septisillä ja sydänleikatuilla potilailla. Tutkittuihin geeneihin lukeutuvat muun muassa *TNFA*, *IL10*, *AGT* ja *VEGF*.

## Johtopäätökset

Systemoitu kirjallisuuskatsaus ei tuonut vakuuttavaa näyttöä AKlin perinnöllisestä alttiudesta. Katsauksessa arvioitujen tutkimukset olivat laadultaan riittämättömiä ja erosivat toisistaan siinä määrin, että meta-analyysia tuloksista ei voitu tehdä.

Geneettiset altisteet vaikuttavat vaihtelevan AKlin ilmiänsuon mukaan. Septisestä sokista kärsivien potilaiden AKlissa apoptoosiin liittyvillä geenimuunnelmilla on mahdollisesti roolinsa. Lisäksi kriittisesti sairailta septisillä potilailla päinvastainen toistovariaatio *HMOX1*-geenin promootorialueella aiheutti riskin saada vaikea AKI, toisin kuin aiemmin oli osoitettu sydänleikattujen potilaiden kohortissa.

Suurin osa tutkituista geneettisistä varianteista ei liittynyt AKlin kehittymiseen laajassa aineistossamme, vaikka näiden yhteys AKlin oli aiemmissa tutkimuksissa julkaistu. Yhteenvetona voi todeta, että tarkka ilmiänsuon määrittäminen on keskeistä AKlin riskitekijöitä tutkittaessa. ■